Untersuchungen

über die

Wirkung des Chinon

und einiger Chinonderivate.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

medicinischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Otto Schulz

aus Danzig,

pract. Arzt.

ROSTOCK.

Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.

1892.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553619_0090

I.

Chinon.

In der Litteratur finden sich über das Verhalten des Chinon im Thierkörper nur wenige Angaben, so dass es zweckmässig erscheint, nachstehenden Mittheilungen über die von uns mit dem genannten Körper angestellten Versuche einen kurzen Bericht über die allgemeinen chemischen Eigenschaften der Chinone vorauszuschicken. Derselbe ist entnommen dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein, 2. Auflage, Band III, Seite 154. Es heisst dort: „Die Chinone entstehen durch Substitution zweier Wasserstoffatome (in der p-Stellung), im Benzolkerne, durch 2 Atome Sauerstoff. Die Sauerstoffatome sind entweder unter sich gebunden, oder an Kohlenstoff gebunden. Im letzteren Falle wären die Chinone nichts anderes als Diketone.

Die Chinone entstehen meistens durch Oxydation der Kohlenwasserstoffe mit Chromsäure (und Essigsäure). — — Während die Oxyphenole farblos sind, erscheinen alle Chinone (meist gelb) gefärbt. Sie sind fest, mit Wasserdämpfen leicht flüchtig. Mit grosser Leichtigkeit wird in den Chinonen der Wasserstoff durch Chlor substituirt. — — Mit Salzsäure verbinden sich die Chinone zu gechlorten Hydrochinonen. — — Die Chinone verbinden sich direct mit NH_3 und mit (primären und secundären) Alkoholbasen. Es entstehen Amidoderivate, unter gleichzeitiger Bildung von Hydrochinonen.“

Von dem gewöhnlichen Chinon oder Benzochinon $C_6H_4O_2$ heisst es weiter Seite 155: „Gelbe, lange, monokline Prismen (aus Wasser). Sublimirt in goldgelben Nadeln. Riecht durchdringend chlorähnlich. Die wässerige Lösung färbt die Haut braun. — — Wenig löslich in kaltem Wasser, leicht in heissem, in Alkohol und Aether, ziemlich leicht in kochendem Ligroïn."

Die Chinone wirken auf viele Substanzen oxydirend, indem sie selbst, wie es gewöhnlich heisst, zu Hydrochinonen reducirt werden. Es wird hierbei auf 1 Molekül Chinon 1 Atom Sauerstoff disponibel. Man kann diesen Vorgang für Chinon selbst ausdrücken durch die Gleichung:

$$C_6H_4O_2 + H_2O = C_6H_4(OH)_2 + O.$$

Die oxydirende Eigenschaft, auf der auch wohl die erwähnte Reizung der Nasenschleimhaut beruht, liess vermuthen, dass zunächst das Benzochinon eine starke Wirkung auf den lebenden Organismus ausüben möchte, und so hat es Verfasser dieser Arbeit auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. O. Nasse sich zur Aufgabe gemacht, durch eine Reihe von Versuchen die Wirksamkeit des Chinon und im Anschluss daran einiger Derivate des Chinon auf ungeformte und geformte Körperbestandtheile und auf den lebenden Organismus zu studiren, und auch die Veränderungen zu ermitteln, die das Chinon selbst dabei erfährt.

Wöhler und Frerichs berichten allerdings in den Annalen der Chemie und Pharmacie, Band 65, Seite 343 (1848) von dem Chinon: „Diese Substanz besitzt nicht die giftigen Wirkungen, welche man nach ihrem heftigen Geruch und ihrer Wirkung auf die lebende Haut hätte vermuthen können. 0,5 g einem Hunde gegeben, liess gar keine Wirkungen wahrnehmen; ebensowenig eine grössere Gabe von beiläufig 1 g. Es war nicht im Harn zu finden und es war nicht auszumitteln, was aus ihm geworden war."

Schon der erste der von uns angestellten Versuche machte es wahrscheinlich, dass hier ein, freilich unerklärlicher Irrthum vorliege, und eine nähere Untersuchung

doch nicht so aussichtslos wäre, als man nach dieser einzigen Mittheilung in der Litteratur denken könnte.

Bevor wir nunmehr zur Darstellung der experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Chinon übergehen, mag angedeutet werden, dass hier und in den folgenden Abschnitten das Thatsächliche so angeordnet ist, dass zuerst aufgeführt werden die sogenannten Elementarwirkungen, das heisst die Wirkungen auf ungeformte und geformte Körperbestandtheile, und darauf folgen die an lebenden Thieren angestellten Versuche. Zum Schluss folgt dann noch eine Uebersicht der Ergebnisse.

Elementarwirkungen des Chinon auf ungeformte Körperbestandtheile.

Hier ist zunächst vorauszuschicken, dass über charakteristische Farbenreactionen des Chinon mit Eiweiss und Tyrosin- und über Chinon als Reagens auf Amidosäuren Casimir Wurster in dem Centralblatt für Physiologie, Band I, Seite 195, 1887 und weiter Band II, Seite 590, 1888 berichtet hat. Der Hauptinhalt ist in dem Nachstehenden wiedergegeben.

Eine Spur Tyrosin in kochendem Wasser gelöst, giebt nach Zusatz von etwas trocknem Chinon rasch eine tiefrubinrothe Lösung, die etwa 24 Stunden haltbar ist, dann aber sich bräunt. Der Farbstoff geht nicht in Amylalkohol oder Aether über. Eiweiss, Harn, Speichel, Käse zeigen beim Erwärmen mit Chinon ebenfalls rasch Rothfärbung, doch ist es nicht statthaft, diese Färbung direct auf Tyrosin zu beziehen, da längeres Kochen des Chinon allein oder mit Phenol eine blasse gelbrosa Färbung entstehen lässt. Tyrosin in Eisessig gelöst und mit Chinon versetzt ergiebt rothe Färbung. In verdünnter Essigsäure gelöst wird auch das Tyrosin durch Chinon nur gelb gefärbt, die Rothfärbung tritt jedoch in schönster Weise ein beim Neutralisiren mit kohlensaurem Natron. Ein Ueberschuss

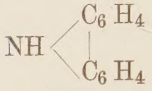
des letzteren erzeugt vorübergehend eine gelbbraune Färbung, die einer schönen rothen oder blauvioletten Platz macht. — Das Auftreten der rothen Färbung in neutraler, der violetten in alkalischer Lösung, welche das Chinon mit dem schwerlöslichen Tyrosin zeigt, zeigen auch die leicht löslichen freien Amidosäuren der Fettreihe. Untersucht sind Glycocoll, Taurin, Asparagin, Asparaginsäure und Leucin. Die Färbung tritt rascher ein in concentrirten Lösungen, oder in verdünnten Lösungen auf Zusatz von festem Kochsalz. Die Farbentöne sind nur reine, so lange die Amidosäuren im Ueberschuss vorhanden sind. Zuviel des Chinon giebt Missfarben. Unter Einhalten gewisser Bedingungen sind auch mit Ammoniaksalzen und Chinonlösung rothviolette Färbungen zu erzielen, besonders ist dies der Fall, wenn concentrirte Lösungen von Chlorammonium mit Chinon unter Zusatz von Kochsalz erhitzt werden. Ebenso entstehen zuweilen rothviolette Färbungen beim Erhitzen von Ammoniak und Eisessig mit Chinon allein. Das Rothviolett des Ammoniak wird mit Leichtigkeit dem Wasser vom Aether grösstentheils entzogen, während das Rubinroth der freien Amidosäuren in neutraler Lösung nicht in Aether übergeht. Die violetten Farbstoffe der Amidosäuren verschwinden durch Säuren, der violette Farbstoff des Ammoniak wird durch Eisessig schöner rothviolett.

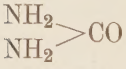
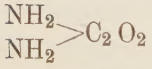
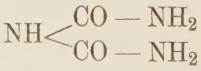
Nachdem wir einige der Wurster'schen Versuche wiederholt und die erwähnten Farbenreactionen erhalten hatten, wurden nach derselben Richtung hin weitere Versuche mit Chinon und Lösungen anderer Ammoniaksalze und substituirter Ammoniake verschiedener Art angestellt, indem in einem Reagensröhrchen die verschiedenen Lösungen zum Kochen gebracht, darauf mit einigen Tropfen — gewöhnlich 5 — einer concentrirten Chinonlösung versetzt und wiederum gekocht wurden. Die Ergebnisse sind aus der nachstehenden Versuchstabelle zu ersehen. In den Fällen, in welchen keine Färbung des Gemisches eintrat, ist dies mit 0 angegeben.

Versuchstabelle.

Reagentien:	Farbenreaction:
NH_4Cl Chlorammonium	rothviolett.
NH_4Cl + Säure	farblos.
NH_4Br Bromammonium	schwach röthlich-violett.
$NH_4 \cdot NO_3$ Ammoniumnitrat	röthlich-violett.
$(NH_4)_2SO_4$ Ammoniumsulfat	braun.
$(NH_4)_2C_2O_4$ Ammoniumoxalat	braun.

$NH_2(CH_3) \cdot HCl$ salzsaures Methylamin	rothviolett.
$N(CH_3)_3 \cdot HCl$ salzsaures Trimethylamin	rothviolett.
$NH_2 \cdot C_6H_5$ Anilin	braun — schon in kalter Mischung.
$NH_2(C_6H_5) \cdot HNO_3$ salpetersaures Anilin	braun.
$NH \cdot (C_6H_5)_2$ Diphenylamin	schwach röthlich-violett.
$(NH_2 \cdot C_{10}H_7)_2 \cdot H_2SO_4$ schwefelsaures Naphtylamin	0.
$\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} > C_6H_4 \cdot HCl$ salzsaures Phenylendiamin	gelbbraun (schon in der Kälte).
$NH_2 \cdot C_6H_4$ | $NH_2 \cdot C_6H_4$ Benzidin	braun.

Reagentien:	Farbenreaction:
 Carbazol	schwach röthlich.
$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CO\,OH$ Glycocoll	rothviolett (blasst beim Stehen schnell ab. Zusatz von festem Kochsalz verbessert die Reaction).
$NH_2 \cdot C_6H_5 \cdot CO\,OH$ Amidobenzoesäure	braun.
$NH(CO \cdot C_6H_5) \cdot CH_2 \cdot CO\,OH$ Benzoylglycocoll = Hippursäure	0.

$NH_2 \cdot CO \cdot CH_3$ Acetamid	0.
$NH(C_6H_5) \cdot CO \cdot CH_3$ Acetanilid = Antifebrin	schwach röthlich.
$NH(C_6H_5) \cdot CO \cdot C_6H_5$ Benzanilid	schwach röthlich.
$NH(C_6H_4 \cdot O \cdot C_2H_5) \cdot CO \cdot CH_3$ Acetphenetidin = Phenacetin	schwach röthlich.
$NH_2 \cdot CO \cdot O \cdot C_2H_5$ Urethan	0.
 Carbamid	ganz schwach röthlich.
 Oxamid	0.
 Biuret	0.

Reagentien:	Farbenreaction:
$NH<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}>C_2H_4$ Succinimid	0.
$NH=C<\begin{matrix}NH_2\\N(CH_3)\cdot CH_2\cdot COOH\end{matrix}$ Kreatin	röthlich-gelb.
$C_5H_4N_4O_3$ Harnsäure	schwach röthlich.
NC_5H_5 Pyridin	rothviolett.
$NH\cdot C_5H_{10}$ Piperidin	0. (Angesäuert roth, beim Kochen rasch braun.)

Insofern es galt, für unsere weiteren Versuche ein bequemes und sicheres Reagens zum Nachweis von Chinon in Lösungen zu wählen, haben wir den von Wurster ermittelten Proben mit concentrirter Chlorammoniumlösung und mit Ammoniak vor anderen den Vorzug gegeben, von denen die erstere Spuren von Chinon durch Auftreten einer rothvioletten Färbung beim Kochen, die andere durch Auftreten einer gelben oder gelbbraunen Färbung bei Zusatz von Ammoniak schon in der Kälte mit Sicherheit nachweist.

Versuche mit α-Glutin.

Ein Stück käuflicher Gelatine wird mit wässeriger Chinonlösung übergossen. Durch Zufügen von Chinonkrystallen wird die Lösung stets gesättigt erhalten. Die Gelatine färbt sich langsam gelb bis stark dunkelbraun. Nach mehrtägiger Einwirkung der Chinonlösung werden einige Stücke der Gelatine in einem Kolben mit destillirtem

Wasser übergossen und gekocht. Die Gelatine giebt einen Theil des Chinon an das Wasser, welches sehr häufig erneuert wird, wieder ab, löst sich aber nicht mehr in kochendem Wasser und bleibt dunkelbraun gefärbt. Ebensowenig löst sie sich, wenn sie mit Wasser in eine Glasröhre eingeschmolzen und so unter erhöhtem Drucke mehrere Tage lang der Siedehitze ausgesetzt wird. Mit kalter Salzsäure übergossen löst sich die Gelatine sehr langsam — innerhalb einiger Tage —, beim Kochen schneller. Kalte Natronlauge löst sie in einigen Stunden zu dunkelbrauner Flüssigkeit, beim Kochen tritt die Lösung schnell ein.

In gleicher Weise wird eine Gelatinegallerte in einem Kolben mit Chinonlösung übergossen und von Zeit zu Zeit Chinon in Substanz der Lösung zugesetzt. Es tritt allmälig von der Oberfläche her starke Braunfärbung der Masse ein. Nach langdauernder Einwirkung des Chinon lösen sich beim Kochen und häufigen Auswaschen mit destillirtem Wasser nur die schwach braun gefärbten unteren Partien, die oberen, schwarz-braun gefärbten, bleiben auch nach sechstägigem Kochen ungelöst, färben aber noch etwas das Wasser.

Versuche mit β-Glutin.

Eine kleine Menge von reinem β-Glutin wird in Wasser gelöst. Nach Zusatz von Chinonkrystallen tritt alsbald eine braunrothe Färbung der Lösung auf. Auf Zusatz von Alkohol erhält man einen braunrothen, schmierigen Niederschlag. Letzterer wird längere Zeit unter Alkohol stehen gelassen. Der Alkohol wird häufiger abgegossen und erneuert. Darauf wird der Niederschlag in Wasser gelöst und wiederum durch Alkohol ausgefällt und mit Alkohol gewaschen. Die braune Farbe bleibt trotz längeren Waschens, und es ist also ausser der Färbung keine nachweisbare Einwirkung des Chinon erfolgt.

Versuche mit Eiweiss.

Gekochtes Hühnereiweiss mit wässeriger Chinonlösung kalt übergossen, färbt sich rasch braun. Ein anderes Quantum gekochten Hühnereiweisses wird mit einer Lösung von Chinon, unter Ersatz des verbrauchten Chinon, so lange gekocht, als es noch Chinon aufzunehmen scheint. Das Eiweiss wird dunkelbraun, fast schwarz gefärbt. Es wird hierauf auf dem Filter mehrere Tage lang gewaschen, bis sich in dem ablaufenden Wasser kein Chinon mehr nachweisen lässt, darauf mit Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Mit Chloroform übergossen, färbt es dieses noch schwach röthlich. Eine Probe dieses Chinoneiweisses zwei Tage lang digerirt mit Trypsin, dessen Wirksamkeit auf gewöhnliches gekochtes Eiweiss erprobt war, unter Zusatz einer Spur von Natriumcarbonat, bleibt unverändert. Ebensowenig ist Pepsin mit Salzsäure von Einfluss. Concentrirte Salzsäure löst mit braun-violetter Farbe.

Frisches Hühnereiweiss mit dem gleichen Volumen 0.6 % Kochsalzlösung verdünnt, wird filtrirt und mit Chinon in Substanz versetzt, so lange sich solches noch auflöst. Schon bei der Lösung der ersten Krystalle färbt sich die Flüssigkeit rothbraun und wird dann immer dunkler und undurchsichtiger. Nach einigen Tagen gesteht die ganze Masse zu einer von Tag zu Tag fester werdenden Gallerte. Digerirt man ein Gemisch von löslichem Eiweiss mit Chinon bei 40° C., so wird dasselbe viel rascher gallertig, als bei dem Stehen im Zimmer. Die Gallerte, in Wasser vertheilt und damit geschüttelt, dann auf ein Filter gebracht, liefert ein braun gefärbtes Filtrat, in welchem nur Spuren von Eiweiss mehr zu erkennen sind. Statt durch Filtriren lässt sich das ausgeschiedene Eiweiss auch durch Decantiren reinigen; der durch diese Operation bedingte Zeitverlust ist für das entstehende Product von keiner Bedeutung, da das Chinon-Eiweiss der Fäulniss nicht zu unterliegen scheint, höchstens an der Oberfläche durch Schimmelbildungen ver-

unreinigt wird. Das aus frischem Hühnereiweiss gewonnene Chinoneiweiss unterscheidet sich von dem aus gekochtem gewonnenen in seinen Eigenschaften durchaus nicht.

Versuche mit Hämoglobin.

Reines Hämoglobin wird mit destillirtem Wasser übergossen, längere Zeit stehen gelassen, filtrirt und das klare Filtrat nach Zusatz von Chinon in Substanz bei 40° C. im Kolben digerirt. Die Lösung wird nach etwa halbstündigem Digeriren trübe. Eine zu dieser Zeit entnommene Probe zeigt nach entsprechender Verdünnung im Spectrum die Methämoglobin-Streifen. Nach etwa fünftägigem Digeriren und häufigem Umschütteln wird die nun sehr stark getrübte und fast undurchsichtig gewordene Lösung filtrirt, der Rückstand auf dem Filter gewaschen, bis das ablaufende Wasser keine Chinonreaction mehr giebt, und dann mit verdünnter Natronlauge übergossen. Nach mehrtägigem Stehen ist eine theilweise Lösung des Rückstandes erfolgt. Es wird durch Asbest filtrirt. Von dem klaren, gleichmässig dunkelbraunen Filtrat wird eine Probe mit Wasser genügend verdünnt. Dieselbe zeigt kein charakteristisches Spectrum. Nach Zusatz von Schwefelammonium treten nach kurzer Zeit die Streifen des reducirten Hämatin auf. Ein Theil dieser Lösung wird auf dem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge aufgenommen, um zu sehen, ob nach diesem Verfahren im Spectrum die Streifen des Hämatin in alkalischer Lösung auftreten. Der Versuch giebt ein negatives Resultat. Der ganze Rest des in verdünnter Natronlauge gelösten Chinon-Hämoglobin wird nunmehr mit stark verdünnter Salzsäure versetzt. Es bildet sich ein Niederschlag, wie bei dem Zersetzen einer normalen alkalischen Hämatinlösung durch Salzsäure. Der Niederschlag wird durch Filtration isolirt und auf dem Filter mit durch Salzsäure schwach angesäuertem Wasser ge-

waschen, bis die Waschflüssigkeit, welche anfangs stark braun gefärbt ist, farblos abläuft. Der Filterrückstand wird in Ammoniak gelöst. Eine Probe davon lässt wiederum nicht die Streifen des Hämatin in alkalischer Lösung erkennen, doch treten nach Zusatz von Schwefelammonium die Streifen des reducirten Hämatin sofort und sehr scharf auf.

Bei einem zweiten Versuch wurde die mit Chinon versetzte Lösung von Hämoglobin nicht blos trübe, sondern vollkommen gallertig, wie eine Eiweisslösung. Der Unterschied gegen den ersten Versuch lag darin, dass die Hämoglobinlösung concentrirter war. Die Gallerte in Wasser vertheilt und damit gründlich gewaschen, verhielt sich übrigens gerade so, wie der Niederschlag bei dem ersten Versuche. Häminkrystalle gelang es in keinem Falle darzustellen.

Eine dritte Versuchsreihe wurde angestellt mit Blut, in welchem durch destillirtes Wasser, und zwar in verschiedenem Verhältnis dem Blut zugefügt, die Blutkörperchen zur Lösung gebracht worden waren, also mit einer stark verunreinigten, besonders noch viel Eiweiss enthaltenden Lösung von Hämoglobin. Hier wurde stets beobachtet, dass die Flüssigkeit bei dem Zusatz von Chinon nach einiger Zeit, und zwar rascher bei 40° C., als in Zimmertemperatur und um so rascher, je wasserärmer die Flüssigkeit war, gallertig wurde. Schon vor dem Eintreten dieser Veränderung waren alle Absorptionsstreifen verschwunden, nachdem gleich in der ersten Zeit Methämoglobin an Stelle von Hämoglobin zur Beobachtung gekommen war. Schwefelammonium liess sofort die Streifen des reducirten Hämatin erkennen. Häminkrystalle wurden trotz aller Bemühungen nicht mehr erhalten.

Versuche mit Hämatin.

Ein kleines Quantum von reinem Hämatin wird mit destillirtem Wasser übergossen und mit Chinon in Substanz

im Kolben bei 40° C. digerirt. Nach einigen Tagen wird die Lösung in ein anderes Gefäss umgegossen, um zu verhindern, dass am Rande und an den Wänden des Kolbens haftende oder in grössere Klümpchen eingeschlossene Partikelchen des Hämatin von der Chinoneinwirkung frei bleiben, häufig geschüttelt und weitere neun Tage digerirt, darauf filtrirt. Der gründlich gewaschene Rückstand sieht unter dem Mikroskop betrachtet noch krystallinisch aus, wie das ursprüngliche Präparat, bildet aber grössere Klümpchen. Der Rückstand wird mit verdünnter Natronlauge übergossen und nach einiger Zeit, nachdem er zum grössten Theil gelöst worden ist, durch Asbest filtrirt. Das Filtrat ist dunkelbraun, ohne grünlichen Schimmer, und lässt die Absorptionsstreifen des Hämatin in alkalischer Lösung nicht erkennen. Zusatz von Schwefelammonium lässt die Streifen des reducirten Hämatin sofort auftreten. Wird diese Probe eingedampft und der Rückstand in verdünnter Natronlauge gelöst, so zeigt die Lösung in dünner Schicht bei auffallendem Licht wieder den grünlichen Farbenton, doch fehlen bei der spectroskopischen Untersuchung die Streifen des Hämatin in alkalischer Lösung. Ein Versuch, durch Zusatz von Schwefelammonium die Streifen des reducirten Hämatin hervorzurufen, mislingt.

Demnächst wird eine nur äusserst schwach alkalische, wässerige Lösung von Hämatin mit Chinon in Substanz versetzt. Die Krystalle lösen sich rasch, die Flüssigkeit wird sehr dunkel und muss, um mit dem Spectralapparat untersucht werden zu können, sehr stark verdünnt werden. Der Absorptionsstreifen des alkalischen Hämatin ist dann nicht zu erkennen — freilich auch nicht in der entsprechend verdünnten, zu dem Versuch verwendeten Hämatinlösung, die ohnedem den charakteristischen Streifen gut gezeigt hatte. Eine grössere Menge der Hämatinlösung bleibt mit Chinon im Ueberschuss mehrere Tage im Zimmer stehen und wird dann mit Aether geschüttelt, und zwar, weil der Aether sich nicht trennte, nach Ansäuern mit Salz-

säure. Beim Verjagen des Aether bleiben schwärzliche, krystallinische Massen zurück, welche Silbersalpeter leicht reduciren, mit Natronlauge übergossen eine dunkelgrüne Flüssigkeit liefern. Der mit Aether behandelte, aber nicht von aller in Aether löslicher Substanz befreite Chinon-Hämatin-Niederschlag wird auf ein Filter gebracht und mit ganz verdünnter Salzsäure so lange gewaschen, als Chinon noch nachweisbar ist. Der Rückstand auf dem Filter löst sich mit grünbrauner Farbe in Natronlauge, zeigt aber keine Absorptionsstreifen. Schwefelammonium ruft sofort die Streifen des reducirten Hämatin hervor. Der Filterrückstand löst sich auch in Alkohol zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit, in der wieder erst nach Zufügen von Schwefelammonium Hämatin nachweisbar ist.

Die gleichen Beobachtungen werden an einer Hämatinlösung gemacht, die mit Chinon im kochenden Wasserbad mehrere Stunden erwärmt, dann mit Salzsäure angesäuert und auf dem Filter längere Zeit mit kochendem Wasser, unter Zusatz einer ganz kleinen Menge von Salzsäure, gewaschen war.

Einwirkung des Chinon auf geformte Körperbestandtheile.

Zu den folgenden Versuchen ist stets eine gesättigte Lösung von Chinon in 0,6 % Kochsalzlösung verwendet worden, welche durch Zusatz von Chinon-Krystallen concentrirt erhalten wurde. Die Gewebe und Gewebstheile stammten immer nur von Thieren, die ganz kurz vor Entnahme der zu untersuchenden Organe getödtet waren, können also als lebend bezeichnet werden. Eine gute Uebersicht über ihre Veränderung durch Chinon gewährte einer der ersten Versuche, in welchem ein durch Durchschneiden und Zerstören des Rückenmarks getödteter Frosch, rasch in mehrere Stücke zerlegt, in die Chinonlösung gebracht wurde. Bei diesem Verfahren traten

lebhafte Zuckungen der losgetrennten Gliedmassen ein, die jedoch bald aufhörten. Es beginnt sehr rasch schon Bräunung der sichtbaren Theile. Nach mehrtägigem Liegen in der Lösung sind alle Gewebsschichten schwärzlich gefärbt und spröde und starr geworden. Die Flüssigkeit ist frei von Bakterien. Nach mehrwöchentlicher Einwirkung werden einzelne Gewebe unter dem Mikroskop betrachtet und mit normalen Geweben gleicher Art verglichen. Die Flimmerepithelien der Rachenschleimhaut zeigen sich gut erhalten, ebenso lassen sich die Elemente der Retina und die Capillargefässe in der Gefässhaut mit ihren Verästelungen sehr gut erkennen. In den Capillaren liegen die in ihrer Form wohl erhaltenen Blutkörperchen, ausserdem lässt sich im Innern der feinen Gefässe durch das ganze Lumen hin ein feines Maschenwerk beobachten. Die gleichen Erscheinungen bieten die Gefässe des Froschmesenteriums. Die Extremitätenmuskeln zerfallen beim Zerzupfen sehr leicht in Fibrillen, sind jedoch stark brüchig. Die Querstreifung ist deutlich sichtbar. Um zu erkennen, ob eine Veränderung der Bindegewebsmassen — abgesehen von der Färbung — eingetreten sei, werden zwei Sehnenstücke, das eine von einem frisch geschlachteten, das andere von dem in Chinonlösung aufbewahrten Frosche mit verdünnter Essigsäure übergossen und stehen gelassen. An dem mit Chinon behandelten Stücke tritt trotz langer Einwirkung der Säure keine erkennbare Quellung auf.

Zum näheren Studium der Einwirkung von Chinon auf Blutkörperchen wird frisches Froschblut mit concentrirter Lösung von Chinon in 0,6 % Kochsalzlösung übergossen. Sofort verwandelt sich das Roth in Braun. Das Spectrum zeigt neben den Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin diejenigen des Methämoglobin, nach einiger Zeit nur die letzteren. Beim Stehen sinken die Blutkörperchen sehr rasch zu Boden, die darüberstehende Flüssigkeit ist klar. Die nach kurzer Zeit vorgenommene mikroskopische Unter-

suchung zeigt die Blutkörperchen in der Form gut erhalten. Nur sehr wenige sind am Rande gekerbt, im Innern etwas granulirt. Sie sind hellgelb gefärbt. Spätere Untersuchungen zeigen dasselbe, nur wird die Farbe der Blutkörperchen allmälig bräunlich. Am dritten Tage wird versucht aus den Blutkörperchen Häminkrystalle darzustellen. Dieses gelingt trotz mehrfacher Versuche nicht. Die Blutkörperchen bleiben beim Erhitzen mit Essigsäure ungelöst. Froschblut, seit Monaten in Chinon-Kochsalzlösung aufbewahrt, zeigt unter dem Mikroskop die Blutkörperchen im Ganzen gut erhalten, doch ist etwa der fünfte Theil an der Peripherie ein- oder mehrmals gekerbt. Die Blutkörperchen bilden in der im Uebrigen klaren Flüssigkeit einen schwärzlichen Bodensatz. Mit Wasser, respective 0,6 % Kochsalzlösung aufgenommen, zeigen sie kein Spectrum.

Defibrinirtes Kalbsblut mit Chinon-Kochsalzlösung versetzt und, bevor es zur Ausscheidung von Eiweiss kommt, mit Kochsalzlösung sorgfältig ausgewaschen, bis im Waschwasser keine Spur von Chinon mehr nachzuweisen ist, lässt die Blutkörperchen gut erkennen. Dieselben sind gegen concentrirte Essigsäure sehr resistent, bleiben unter anderen bei der Häminprobe gut erhalten. Erst bei längerem Kochen mit Eisessig im Probirrohre erhält man eine rothbraune Lösung mit dem Streifen des sauren Hämatin.

Hundeblut, welches seit einigen Monaten in Chinon-Kochsalzlösung aufbewahrt worden ist, bildet in der Flüssigkeit einen dunkelfarbigen Bodensatz. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich die Blutkörperchen einseitig stark gequollen, so dass sie hut- oder kappenförmig aussehen. Die Chinonlösung wird vom Bodensatz abgegossen, destillirtes Wasser aufgefüllt, häufiger erneuert und geschüttelt. Die Flüssigkeit wird stets rasch wieder klar, die Blutkörperchen sinken zu Boden und lösen sich nicht auf. Ihre Gestalt bleibt erhalten. Es

gelingt nicht, aus ihnen Häminkrystalle darzustellen. Wird ein Theil des Bodensatzes mit verdünnter Natronlauge übergossen, so löst er sich in Zimmertemperatur nur langsam, schneller beim Erwärmen, zu einer sehr dunkelen Flüssigkeit, in welcher auf keine Weise Hämatin zu erkennen ist. Erst nach Zusatz von Schwefelammonium tritt der Streifen des reducirten Hämatin auf.

Versuche am lebenden Thier.

Zu nachstehenden Versuchen wurde gewöhnlich eine gesättigte Lösung von Chinon in physiologischer — 0,6 % — Kochsalzlösung verwendet, um die Wirkung des reinen Wassers auf Blutkörperchen und andere Gewebe auszuschliessen. Es stellte sich dabei das Bedürfniss heraus, den Grad der Löslichkeit des Chinon in 0,6 % Kochsalzlösung festzustellen. Zu diesem Zwecke wurde in einem Kolben eine gewogene Menge Chinon mit 100 ccm 0,6 % Kochsalzlösung übergossen und im Dunkeln bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis anzunehmen war, dass die Lösung gesättigt wäre. Darauf wurde der ganze Inhalt des Kolbens auf ein gewogenes Filter entleert, der Rückstand sammt dem Filter unter der Exsiccatorglocke getrocknet, das Gewicht des getrockneten Chinon bestimmt, und so die Menge des in der Kochsalzlösung gelösten Chinon ermittelt. Man fand, dass sich in den 100 ccm Kochsalzlösung 0,838 g Chinon gelöst hatten. Die Bestimmung ist aber nicht genau genug und zwar zu hoch ausgefallen, da der Filterrückstand zu stark getrocknet war und ausserdem auch ein Theil des Chinon sich verflüchtigt und an den Wänden der Exsiccatorglocke niedergeschlagen hatte. Ein zweiter Versuch, bei welchem 1 g Chinon mit soviel 0,6 % Kochsalzlösung allmälig aus einem Messgefäss übergossen wurde, bis sich alles Chinon gelöst hatte, ergab, dass 180 ccm zur Auflösung nöthig waren, die Lösung also 0.5 bis 0,6 % Chinon

enthielt. Eine genaue Bestimmung der Löslichkeit des Chinon in 0,6 % Kochsalzlösung ist uns somit nicht gelungen, doch wird man nicht sehr fehl gehen, wenn man in der gesättigten Chinon-Kochsalzlösung im Mittel etwa 0,6 % Chinon annimmt.

Versuche an Kaltblütern.

1. Von einem frisch geschlachteten Frosche wird eine hintere Extremität abgetrennt, der Nervus ischiadicus freipräparirt und ein frisch angelegter Querschnitt desselben mit einem Chinonkrystall in Berührung gebracht. Es tritt lebhaftes Zucken des Beines ein. Der Versuch wird mit gleichem Erfolge an anderen Präparaten mehrmals wiederholt.

2. Einem grossen Frosch wird am 6. V. 9 h 15 Min. vormittags 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung unter die Rückenhaut gespritzt. Das Thier krümmt sich in der Hand zusammen, wie bei heftigem Schmerz. Freigelassen springt der Frosch kurze Zeit krampfhaft unter der Glocke umher, um dann eine charakteristische Stellung einzunehmen: Die Beine sind an den Leib angezogen, der Kopf ist nach unten gebeugt, der Rücken stark gekrümmt. Die Augen sind geschlossen. Die Athmung ist beschleunigt und unregelmässig. Kurze Zeit lang wird starkes Flankeneinziehen beobachtet. Bei Anstoss springt der Frosch, nimmt darauf aber wieder die geschilderte Stellung ein.

10 h 45 Min. sitzt der Frosch aufrecht mit geöffneten Augen. Die Athmung ist ruhiger und gleichmässig. Das Thier bewegt sich nur bei Anstoss, springt dann energisch vor.

3 h p. m. Keine Aenderung.

7. V. 9 h morgens. Der Frosch sitzt aufrecht mit geöffneten Augen. Die Athmung ist wenig ausgiebig und unterbrochen. Es besteht allgemeines Hautödem, welches an Bauch und an den Oberschenkeln besonders stark ist. Zieht man die Hinterbeine nach hinten zurück, so werden dieselben kräftig wieder an den Leib gezogen.

3 h 15 Min. wird das Thier tot vorgefunden. Das Oedem ist noch stärker geworden.

Sectionsbefund.

Allgemeines Oedem. Die Rückenhaut ist stark hyperämisch. In den Seitentheilen unter der Haut befindet sich sehr viel röthliches Serum. Die Muskulatur ist ödematös. Das Herz steht still. Die Därme und der Magen sind etwas aufgetrieben und hyperämisch. Die Schleimhaut des Magens sieht normal aus, ist mit reichlichem Schleim bedeckt.

Die aus dem Rückensack aufgefangene Flüssigkeit ist nach einer halben Stunde geronnen. Sie enthält wenige Blutkörperchen.

Untersuchung des Blutes:

Spectrum: Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin.

Die Blutkörperchen sind in Form und Aussehen fast alle verändert. Sie sind zum Theil am Rande gekerbt. zum Theil verbogen, geschrumpft und granulirt.

3. Am 6. V. 10 h 30 Min. vormittags erhält ein kleiner Frosch 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Das Verhalten während und nach der Injection ist ganz ähnlich, wie bei dem ersten Versuchsthier. Das Thier nimmt die oben geschilderte Stellung ein.

12 h Auf Anstoss erfolgt nur geringe Bewegung.

3 h p. m. wird das Thier tot vorgefunden. Es besteht kein äusserlich sichtbares Oedem.

Sectionsbefund.

Haut und Muskulatur des Rückens sind stark hyperämisch. In den Seitentheilen findet sich seröse Flüssigkeit. Das Herz steht still. Die Magenschleimhaut sieht normal aus.

Untersuchung des Blutes.

Spectrum: nur Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin zu sehen.

Die Blutkörperchen sind ähnlich verändert, wie diejenigen des ersten Versuchsthieres.

4. Am 7. V. 12 h erhält ein kleiner Frosch 1 ccm

Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Es wird wiederum grosse Schmerzhaftigkeit und später die charakteristische Stellung beobachtet.

12 h 10 Min. Es treten starke Zuckungen des ganzen Körpers auf, unterbrochen von krampfhaftem Umherspringen. Es findet vermehrte Schleimbildung auf der Haut statt.

12 h 30 Min. bestehen fast ununterbrochene, allgemeine Krämpfe.

3 h 15 Min. wird das Thier tot vorgefunden. Dasselbe liegt lang ausgestreckt auf dem Bauche. Es besteht Oedem geringen Grades.

Sectionsbefund.

Eine kleine Wunde in der Fascie der Rückenmuskulatur zeigt, dass die Injection nicht ganz normal gewesen ist. Unter der Rückenhaut befindet sich stark blutig gefärbte Flüsigkeit. Die Gefässe der Rückenhaut sind stark gefüllt. Das Herz steht still.

Die aufgefangene Flüssigkeit zeigt im Spectrum die Absorptionsstreifen des Sauerstoff- und des Met-Hämoglobin.

Die Blutuntersuchung ergiebt dasselbe Resultat, wie bei den beiden ersten Versuchen.

5. Ein grosser Frosch erhält am 8. V. 12 h 0,5 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Starke Schmerzäusserung und charakteristische Stellung wie oben.

3 h 15 Min. sitzt das Thier aufrecht mit geöffneten Augen, athmet ruhig und deutlich. Es springt bei Anstoss und bewegt sich beim Drehen des Tellers nach dem Lichte zu.

9. V. 9 h. Der Frosch ist munter und anscheinend normal, springt lebhaft beim Wasserwechsel. Im Urin ist kein Chinon nachweisbar.

10. V. Es besteht mässiges Oedem.

12. V. 9 h. Der Frosch ist munter. Das Oedem ist stärker.

13. V. Das Oedem ist geringer geworden.

14. V. Es ist noch mässiges Oedem vorhanden. Der Frosch ist munter. Die Beobachtung wird abgebrochen.

6. Am 8. V. 12^h erhält ein kleiner Frosch eine subcutane Injection von 0,5 ccm Chinon-Kochsalzlösung. Die Injection ist unvollständig, ein kleiner Theil der Flüssigkeit läuft wieder zur Stichöffnung heraus. Der Frosch krümmt sich bei der Injection heftig zusammen, springt dann lebhaft umher und bleibt darauf mit geöffneten Augen ziemlich aufrecht sitzen.

3^h 15 Min. springt er auf wiederholten Anstoss. Er athmet deutlich.

9. V. sitzt der Frosch aufrecht mit geöffneten Augen und ist matt.

10. V. Grosse Mattigkeit. Die Augen sind halb geschlossen. Es besteht geringes Oedem.

12. V. 9^h wird das Thier tot vorgefunden.

Sectionsbefund.

Die Rückenhaut ist hyperämisch. Unter derselben befindet sich blutig gefärbte, in den Seitentheilen blutigseröse Flüssigkeit. Das Herz steht still.

Das Blutspectrum zeigt nur die Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin.

7. 19. VI. Einem grossen Frosch wird linkerseits der Nervus ischiadicus durchschnitten, rechterseits die Arteria iliaca unterbunden. Hierauf wird das Herz freigelegt, eine Kanüle in den Aortenbogen eingeführt und hier befestigt, und dann das Gefässsystem mit einer Lösung von 0,2 g Chinon in 250 cbc 0,6 % Kochsalzlösung durchspült. Es treten sehr bald allgemeine Zuckungen auf, an den unteren Extremitäten, anfangs besonders stark am rechten, im weiteren Verlauf auch am linken Beine.

Versuche an Warmblütern.

1. 20. II. 10^h 55 Min.

Einem alten, kleinen Hunde wird 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung unter die Haut gespritzt. Die Injection ist sehr

schmerzhaft. Der Hund schreit stark. Nach etwa einer Minute scheint die Schmerzwirkung vorüber zu sein, doch beobachtet man noch einige Zeit Maulaufsperren. Zittern und sonstige Zeichen von Unbehaglichkeit.

11^{h} 10 Min. Der Hund frisst etwas. Das Maulaufsperren und Lecken dauert noch fort.

2+3. Bei zwei anderen, jüngeren Hunden verursacht eine Injection von 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung gleichfalls sehr starke Schmerzen. Nach kurzer Zeit ist jedoch die Wirkung vorüber. Die Hunde zeigen normales Verhalten.

4. Ein Kaninchen erhält am 4. III. 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Es erfolgt wiederholtes heftiges Schreien. Die Schmerzwirkung ist rasch vorübergehend.

5. 6. V. 9^{h} 45 Min. Ein kleiner junger Pudel erhält 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Er schreit sehr stark, flüchtet sich in eine Zimmerecke und schnappt nach der Applicationsstelle. Der Schmerz lässt scheinbar rasch nach. Etwa eine Minute nach der Injection ist die Wirkung vorüber. Die Einstichstelle ist auf Druck nicht schmerzhaft. Nach Verlauf von 20 Minuten zeigt der Hund normales Verhalten.

6. 6. V. 10^{h}. Ein kleiner alter Hund erhält 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Verhalten wie bei dem vorigen Versuche.

7. 7. V. 10^{h}. Ein junges Kaninchen erhält 1 ccm Chinon-Kochsalzlösung subcutan. Es schreit sehr stark und flieht in einen Winkel. Nach einer halben Minute ist die Schmerzwirkung vorüber. Das Thier sitzt danach ruhig im Käfig, athmet nur kurze Zeit noch etwas beschleunigt.

8. 7. V. 3^{h} 45 Min. Einem Kaninchen werden circa 5 ccm Chinon-Kochsalzlösung — also etwa 0,03 g Chinon — von Zimmertemperatur in die rechte Vena jugularis externa injicirt. Die Injection, absichtlich sehr langsam

ausgeführt, dauert etwa 8 Minuten. Weder während der Injection, noch nach derselben lässt sich eine Einwirkung auf den Organismus constatiren.

9. 9. V. 12^{h} 10 Min. Einem jungen, etwa 19 Pfund schweren Hunde werden 40 ccm Chinon-Kochsalzlösung, darin circa 0,24 g Chinon, welche vorher auf Körpertemperatur erwärmt ist, in die rechte Vena jugularis injicirt. Die Injection dauert 10 Minuten. Der Hund zeigt während derselben und nach der Entfesselung kein abnormes Verhalten.

12^{h} 30 Min. frisst er mit grosser Gier etwa 700 g Fleisch. 5 Minuten später tritt starker Schüttelfrost auf, der 20 Minuten anhält. Die Pulsfrequenz beträgt in dieser Zeit 160 Schläge in der Minute und darüber.

1^{h} 5 Min. erfolgt Erbrechen von unverdauten Fleischstücken, die mit grünlichem Schleim vermischt sind. Dabei erneutes Frösteln. Bald darauf tritt weiteres Erbrechen ein, welches sich im Zeitraum von 2 Stunden viermal wiederholt.

2^{h} 30 Min. Erneutes Frösteln. Nach dem Erbrechen besteht jedesmal grosser Durst.

3^{h} 30 Min. Der Hund liegt matt auf der Seite. Die Athmung ist sehr frequent und oberflächlich.

3^{h} 45 Min. stirbt das Thier.

Die alsbald vorgenommene Section ergiebt:

Herz: Linker Ventrikel fest contrahirt, rechter schlaff.

Lungen: fleckig, hämorrhagisch. Starkes Oedem.

Leber: stark mit Blut gefüllt.

Magen und Darm: Magenschleimhaut normal, jedoch mit grünlichem Schleim bedeckt. In der Darmwand, den Follikeln entsprechend, zahlreiche blaubraune, circumscripte Verdickungen bis zu Bohnengrösse und darüber hinaus.

Blase: contrahirt.

Im Harn ist Chinon nicht nachzuweisen. Die spectroskopische Untersuchung des Blutes lässt nur die

Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin, nicht die des Methämoglobin erkennen.

10. 13. V. 11 h 25 Min.

Einem Kaninchen werden 10 ccm Chinon-Kochsalzlösung, darin circa 0,06 g Chinon, in die rechte Vena jugularis externa injicirt. Die Injection dauert 10 Minuten. Noch während derselben, nach Verlauf von 5 Minuten, werden starke Zuckungen, Schreien, Speicheln und Zähneknirschen beobachtet. Die Herzaction ist sehr beschleunigt. Nach der Entfesselung zeigt das Thier anfänglich keine auffälligen Erscheinungen. 20 Minuten später urinirt es und frisst darauf vorgelegte Blätter. Es stellt sich Durst ein, das Thier leckt seinen eigenen Urin. Nach Verlauf einiger Stunden tritt starke Dyspnoe auf. Das Thier sitzt aufrecht mit erhobenem, nach hinten angezogenem Kopfe, an den Körper angelegten Ohren. Athmungsfrequenz 70—80, Puls 180 in der Minute. Die Augenlider sind nur halb geöffnet, die Corneae trübe aussehend. Beim Emporheben an den Ohren lässt das Thier den Körper schlaff herabhängen. Die Ohren fühlen sich kalt an. Das Kaninchen frisst nicht von selbst, vorgehaltene Blätter verzehrt es, jedoch langsam und augenscheinlich ohne Appetit.

14. V. Befinden wie am Tage vorher.

15. V. Das Thier ist um 8 Uhr morgens tot, jedoch noch warm vorgefunden worden. Die Section konnte leider nicht gemacht werden.

11. 18. VI. 10 h 30 Min.

Einem Kaninchen, welchem vorher der linke Nervus ischiadicus durchschnitten ist, werden 10 ccm Chinon-Kochsalzlösung in die rechte Vena jugularis externa injicirt. Die Injectionsflüssigkeit wird gewonnen, indem in einem kleinen Kolben Chinon in Substanz mit 0,6 % Kochsalzlösung übergossen und darauf die Flüssigkeit wieder abgekühlt wird. Es scheidet sich ein Theil des gelösten Chinon wieder aus. Darauf wird die Lösung filtrirt

und auf Körpertemperatur erwärmt injicirt. Nach 15 Minuten, nachdem etwa 4 ccm injicirt sind, beginnen allgemeine Zuckungen, die im weiteren Verlauf der Injection immer stärker werden. Am gelähmten Beine sind die Zuckungen ganz gering, während mit dem rechten Beine heftige krampfhafte Bewegungen gemacht und die Zehen gekrümmt und wieder gespreitzt werden. Nach 30 Minuten erfolgt der Tod auf dem Tische unter allgemeinen starken Krämpfen und Athemnot.

Die spectroskopische Untersuchung des Blutes ergiebt nur die Anwesenheit der Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin.

Die Blutkörperchen sind in ganz geringer Anzahl einseitig gequollen, im Uebrigen normal aussehend.

Die Section lässt ausserdem mässiges Lungenödem erkennen.

12. 12. VI. 10 ^{h} 40 Min.

Chinon wird möglichst fein verrieben, mit 0,6 % Kochsalzlösung aufgenommen, erwärmt und durch ein Tuch colirt. Von dem Durchgelaufenen werden einem Kaninchen 5 ccm in die linke Vena jugularis externa warm injicirt. Die Operation dauert 15 Minuten. Nach 10 Minuten treten während der Injection einzelne Zuckungen auf, die alsbald in andauerndes starkes Zucken und Zittern übergehen. Dabei macht sich Dyspnoe und verstärkte Herzaction bemerkbar. Nachdem das Thier in Freiheit gesetzt ist, hören die Zuckungen auf, doch scheinen die Extremitäten etwas gelähmt zu sein. Das Thier vermag die Beine wohl an sich zu ziehen, jedoch nicht an den Leib angezogen zu halten und aufrecht zu sitzen. Die Beine gleiten auf der wenig glatten Tischplatte nach vorne und hinten aus, so dass das Thier immer wieder platt auf dem Bauche liegt. Zittern und Dyspnoe halten an. Eine halbe Stunde nach der Injection tritt unter sehr starken Krämpfen der Tod ein.

Bei der sofort vorgenommenen Section findet sich mässig starkes Lungenödem.

Das Blut zeigt im Spectrum nur die Absorptionsstreifen des Sauerstoff-Hämoglobin. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man die Blutkörperchen zum Theil einseitig gequollen. In den Lungencapillaren sieht man zahlreiche, eckige gelbe Krystalle, welche das Lumen der Gefässe völlig ausfüllen.

13. 6. V. 11 ^{h} 10 Min.

Ein mittelgrosser junger Hund erhält 0,5 g Chinon in einer Gelatinekapsel auf vollen Magen. Das Allgemeinbefinden erscheint längere Zeit unverändert.

11 ^{h} 50 Min. erfolgt Erbrechen von unverdauten, in grünlichen, schaumigen Schleim gehüllten Speisestücken. Das Befinden ist darauf scheinbar gut.

12 ^{h} 25 Min. Erneutes, stärkeres Erbrechen.

Damit scheint die Wirkung des Chinon vorübergegangen zu sein.

14. 20. V. 9 ^{h} morgens.

Ein grosser alter Hund erhält 1 g Chinon in einer Gelatinekapsel auf vollen Magen.

10 ^{h} 30 Min. erfolgt starkes Erbrechen von unverdauten, mit grünlichem Schaum vermischten Speisetheilen. Im Laufe des Tages erbricht der Hund noch mehrmals. Gegen Abend sind Stücke geronnenen Bluts im Erbrochenen. Der Hund liegt matt da und zeigt keinen Appetit.

21. V. Der Hund ist sehr matt, frisst nicht, säuft aber viel Wasser, das jedoch alsbald wieder erbrochen wird. Der aufgefangene Urin ist dunkelbraun gefärbt mit einem Stich ins Grüne.

Bei Behandlung des filtrirten Harns mit Essigsäure und Ferrocyankalium zeigt er deutliche Trübung, ist also schwach eiweisshaltig. Ausserdem enthält der Harn eine reducirende Substanz, denn nach Kochen mit Natronlauge und Kupfersulfatlösung tritt beim Stehen ziemlich schnell eine reichliche Ausscheidung von gelbem Kupferoxydul ein, eine Erscheinung, welche auf die Anwesenheit von Glykuronsäuren — und zwar in grösserer Menge, als

sonst im Hundeharn vorhanden — schliessen lässt. Der Rest des Harns wird bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand wird mit Salzsäure angesäuert und wieder eingedampft. Darauf wird mit Aether extrahirt, sodann letzterer abgegossen, resp. dem Verdunsten überlassen. Der Rückstand wird mit wenig destillirtem Wasser aufgenommen und ein Theil davon mit Silbernitratlösung in einem Röhrchen erhitzt. Man erhält einen starken Silberspiegel. Fehling'sche Lösung wird von dem anderen Theile des gelösten Rückstandes schon kalt reducirt.

22. V. Der Hund ist noch sehr elend. Er erbricht noch mehrmals am Tage gelbgrünliche Massen von Schleim. Der Appetit fehlt. Die Harnreactionen sind die gleichen, wie am Tage vorher. Die Farbe des Harns ist ganz wenig heller geworden.

23. V. Das Allgemeinbefinden ist noch immer schlecht. Der Harn ist noch etwas dunkel gefärbt und enthält deutlich Eiweiss und Glykuronsäuren.

In der Zeit vom 24. bis zum 31. V. erbricht der Hund noch mehrfach. Allmälig stellt sich der Appetit wieder ein, doch werden noch Tage lang die genossenen Speisen, grösstentheils unverdaut, durch den Darm wieder ausgeschieden.

II.

Toluchinon.

In dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein, a. o. a. O., S. 175 heisst es von diesem Körper:

„Toluchinon $C_7H_6O_2$ · — Bildung. Beim Kochen von p-Toluylendiamin mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure, oder von salzsaurem O-Toluidin mit Eisenchlorid-

lösung. Beim Kochen von rohem Kresol mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure. — — Goldgelbe, sehr flüchtige Blättchen. Riecht chlorartig. Schmelzpunkt: 67°. Sublimirt in kurzen, rhombischen Blättchen. Wenig löslich in kaltem Wasser, leichter in heissem; äusserst leicht löslich in Alkohol und Aether. Die wässerige Lösung wird durch Alkalien braunroth gefärbt. Wird durch schweflige Säure zu Hydrotoluchinon reducirt."

Die **Reactionen** und die **Elementarwirkungen des Toluchinon** angehend haben wir die nachstehenden Versuche angestellt:

1. Verdünnte wässerige Toluchinonlösung in geringer Menge — 15 bis 20 Tropfen — wird mit concentrirter Chlorammoniumlösung in einem Reagensröhrchen gekocht. Die Flüssigkeit färbt sich nur schwach rothviolett. Stärker tritt die rothviolette Färbung beim Kochen von Toluchinonlösung mit Glycocoll auf. Ein Zusatz von festem Kochsalz zeigt sich unwirksam.

2. Ein Stück käuflicher Gelatine wird mit Toluchinon-Kochsalzlösung übergossen. Es werden häufiger Toluchinonkrystalle der Lösung zugesetzt, so dass letztere stets concentrirt erhalten bleibt. Die Gelatine färbt sich allmälig braun, doch bleibt die Färbung nach mehrwöchentlicher Einwirkung heller, und die Gelatine wird weniger spröde, als bei der Behandlung mit Benzochinon. Nach fünfwöchentlicher Einwirkung wird eine Probe der Flüssigkeit über der Gelatine mit Silbernitratlösung im Ueberschuss erhitzt. Neben der Fällung von Chlorsilber entsteht an der Wandung des Glasröhrchens ein deutlicher Silberspiegel.

3. Frisches, geschlagenes Kalbsblut wird mit a) im Wasser, b) in 0,6% Kochsalzlösung aufgelöstem Toluchinon versetzt und geschüttelt. Bei a) tritt eine klare, braune Lösung ein, die im Spectrum die Streifen des Sauerstoff- und Met-Hämoglobin zeigt. Bei b) wird die

Flüssigkeit gleichfalls braun, aber trübe. Das Spectrum ist das gleiche. Ganz allmälig verschwinden die Absorptionsstreifen vollkommen.

Zur Verwendung für die **Versuche an lebenden Thieren** wird ein Gramm Toluchinon mit soviel 0,6 % Kochsalzlösung allmälig übergossen, bis gerade vollständige Lösung desselben eingetreten ist. Es sind 141,5 ccm Flüssigkeit zur Lösung erforderlich, die Toluchinonlösung ist also etwa 0,65 %.

1. Am 21. V. 11^{h} 15 Min. wird einem kleinen Frosche 1 ccm Toluchinon-Kochsalzlösung unter die Rückenhaut gespritzt. Das Thier krümmt sich schmerzhaft zusammen und zeigt ein ganz ähnliches Verhalten, wie die in gleicher Weise mit Benzochinonlösung behandelten Frösche.

12^{h}. Allgemeine Zuckungen.

12^{h} 15 Min. Der Frosch macht ruckförmige Streckbewegungen mit den Hinterbeinen, rudert krampfhaft unter der Glocke umher. Die Athmung ist sehr oberflächlich und unregelmässig.

3^{h} 30 Min. wird der Frosch tot vorgefunden.

Sectionsbefund.

Die Rückenhaut ist stark injicirt. In den seitlichen Theilen findet sich unter der Haut hellgelbe, seröse Flüssigkeit.

Das Herz steht still.

Die Lungen sind wenig lufthaltig.

Der Magen ist etwas aufgetrieben.

Die Schleimhaut desselben ist mit reichlichem Schleim bedeckt, sonst normal.

Die seröse Flüssigkeit enthält wenige Blutkörperchen und gerinnt beim Stehen bald.

Das aufgefangene Blut zeigt im Spectrum die Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin. Die Blutkörperchen sind stark verändert, zum grössten Theil an der Peripherie gekerbt, verbogen, geschrumpft und theilweise granulirt.

2. Ein kleiner Frosch erhält am 21. V. 11^h 20 Min. 0,5 ccm Toluchinon-Kochsalzlösung subcutan. Die Wirkung der Injection ist etwas milder, aber ähnlich wie bei dem vorigen Versuche. Kurze Zeit nach der Einspritzung wird Flankeneinziehung beobachtet.

12^h sitzt der Frosch halb aufrecht, mit geöffneten Augen und macht bei Annäherung des Fingers Bewegungen.

4^h p. m. Der Frosch sitzt halb aufrecht, den Kopf nach der Seite gewendet und macht dann besonders mit einem Hinterbeine lebhafte Ruderbewegungen, so dass er sich an den Wänden der Glocke im Kreise bewegt.

Die krampfhaften Ruderbewegungen werden durch lebhafte Hüpfversuche unterbrochen, dabei fällt das Thier auf den Rücken und vermag sich ohne Hülfe nicht wieder umzudrehen. Die Erscheinung wiederholt sich häufig.

5^h. Die Bewegungen sind langsam und schwach. 5 Minuten später ist der Augenreflex erloschen, und die vorderen Extremitäten sind gelähmt. Der Frosch macht abwechselnd mit den Hinterbeinen schwache Bewegungen, bald darauf hört jede Lebenserscheinung auf.

Sectionsbefund.

Die Rückenhaut ist ziemlich stark injicirt. In den seitlichen Hautsäcken findet sich blutige Flüssigkeit.

Das Herz macht noch seltene Contractionen.

Das Blut zeigt im Spectrum die Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin. Die Blutkörperchen sind nur wenig verändert.

III.

Trichlorchinon.

Die Beschreibung in dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein, a. o. a. O., S. 160 lautet:

„Trichlorchinon $C_6 HCl_3 O_2$ · Bildung. Bei der Einwirkung von Chlor auf Chinon. — — Beim Behandeln von Phenol mit HCl und $KCl.O_3$. — — Grosse, gelbe Blättchen. Schmelzpunkt: 165—166°. Unlöslich in kaltem Wasser, wenig löslich in kaltem Alkohol, leicht in heissem und in Aether. — — Liefert beim Kochen mit concentrirter Salzsäure allmälig Tetrachlorhydrochinon. — — Wandelt sich beim Uebergiessen mit verdünnter Kalilauge in Chloranilsäure $C_6 H_2 Cl_2 O_4$ um."

Von den **Elementarwirkungen des Trichlorchinon** ist anzuführen, dass Eiweiss nicht gefällt wird, die Mischung nur allmälig rothbraun wird, ohne Zweifel durch Bildung einer kleinen Menge von Chloranilsäure.

Die Beziehungen zum Blut gehen aus dem folgenden Versuch hervor:

Frisches, geschlagenes Kalbsblut wird mit Trichlorchinon und 0,6 % Kochsalzlösung versetzt. Die Flüssigkeit färbt sich ziemlich rasch dunkelbraun und wird trübe. Eine genügend verdünnte Probe zeigt im Spectrum die Streifen des Met-Hämoglobin. — Die Flüssigkeit wird längere Zeit stehen gelassen; auch nach 10 Tagen ist noch keine Fäulnis eingetreten.

Die Protokolle über **Versuche an lebenden Thieren** lauten:

1. Am 9. VI. erhält ein grösserer Hund 0,5 g Trichlorchinon in einer Gelatinekapsel per os einverleibt. Die Gabe ist von keiner erkennbaren Wirkung auf den Organismus begleitet, nur zeigt der am 11. VI. gelassene, normal aussehende Harn deutliche Eiweissreactionen.

2. Am 12. VI. morgens 9^h erhält ein grosser Hund 1,5 g Trichlorchinon in einer Gelatinekapsel einverleibt. Abends 10^h tritt starker Durchfall auf. Der Urin ist am 13. VI. dunkel gefärbt, giebt Eiweissreaction und enthält Glykuronsäuren.

IV.

Chloranil.

Ueber diese Substanz ist nach dem Handbuch von Beilstein, a. o. a. O., S. 161 vorauszuschicken:

„Chloranil oder Tetrachlorchinon $C_6Cl_4O_2$. Bildet sich sehr häufig aus aromatischen Substanzen. — — Bei der Einwirkung eines Gemenges von Salzsäure und Kaliumchlorat auf Anilin, Phenol, Chinasäure etc. — — Goldgelbe Blättchen; monokline Prismen (aus Benzol). Sublimirt unzersetzt, ohne vorher zu schmelzen. Unlöslich in Wasser, sehr wenig löslich in kaltem Alkohol, schwer in heissem Alkohol, etwas leichter in Aether. Oxydationsmittel (Königswasser, concentrirte Salpetersäure) sind ohne Wirkung auf Chloranil, ebenso concentrirte Schwefelsäure. — — Reductionsmittel (SO_2, HJ) bewirken Umwandlung in Tetrachlorhydrochinon. Dasselbe erfolgt beim Kochen mit HCl und noch leichter beim Kochen mit concentrirter Bromwasserstoffsäure. $C_6Cl_4O_2 + 2\,HBr = C_6H_2Cl_4O_2 + 2\,Br$. — — Verdünnte Kalilauge färbt das Chloranil anfangs grünlichschwarz und löst es dann mit Purpurfarbe, unter Bildung von Chloranilsäuresalz $C_6Cl_2O_2(OK)_2$. Durch wässeriges Ammoniak wird Chloranilaminsäure $C_6Cl_2(NH_2)(OH)O_2$, durch alkoholisches Ammoniak Chloranilamid $C_6Cl_2O_2(NH_2)_2$ erhalten."

Ueber die **Elementarwirkungen des Chloranil** liegt mir, abgesehen von der Notiz, dass dasselbe sich Eiweiss gegenüber indifferent verhält, nur ein Versuch über Behandlung von Blut mit Chloranil vor:

Frisches, geschlagenes Kalbsblut wird am 9. VI. mit in 0,6 % Kochsalzlösung suspendirtem Chloranil versetzt. Die Flüssigkeit sieht etwas trübe aus, bleibt aber hellroth gefärbt. Im Spectrum finden sich nur die Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin. Am 10. VI. sieht die Flüssigkeit

braun und trübe aus. Im Spectrum zeigen sich die Streifen des Met-Hämoglobin. Nach mehrtägigem Stehen tritt Fäulniss der Flüssigkeit ein.

Die **Versuche an lebenden Thieren** sind die folgenden:

1. Am 20. V. morgens erhält ein junger Hund unter Mittelgrösse 0,5 g Chloranil in einer Gelatinekapsel einverleibt. Eine Einwirkung des Chloranil auf den Organismus wird nicht beobachtet.

2. Am 6. VI. 9 ^{h} vormittags erhält ein grosser Hund 1 g Chloranil in einer Gelatinekapsel. Der am Nachmittag gelassene Harn ist normal gefärbt. Die Untersuchung desselben auf Eiweiss und Glykuronsäuren giebt ein negatives Resultat. Am 7. VI. tritt vormittags starker Durchfall auf, der bis zum Abend anhält.

3. Am 9. VI. erhält ein grosser Hund 2 g Chloranil in einer Gelatinekapsel per os. Schon am Nachmittag tritt starker Durchfall auf, der bis zur Nacht anhält. Der Appetit ist gewöhnlich.

10. VI. Keine Kothentleerung.

11. VI. Normales Befinden. Der Harn hat normales Aussehen. Er enthält geringe Mengen Eiweiss. Glykuronsäuren sind nicht nachweisbar.

12. VI. Der Harn ist normal gefärbt und zeigt keine Eiweissreaction. Bei der Prüfung auf Glykuronsäuren tritt schnelle Reduction ein.

4. Am 7. VII. 9 ^{h} vormittags erhält ein grosser, alter Hund 2 g Chloranil in einer Gelatinekapsel per os. Der am Nachmittag gelassene Harn ist von heller Farbe. Die chemische Prüfung ergiebt: Geringe Mengen Eiweiss. Bei der Untersuchung auf Glykuronsäuren tritt erst am folgenden Tage deutliche Reduction ein.

Der Rest des Harns wird vollständig eingedampft, mit Salzsäure angesäuert und wiederum im Wasserbade eingedampft. Im Aetherauszug lässt sich eine reducirende Substanz deutlich nachweisen. Beim Erhitzen einer Probe

mit Silbernitratlösung entsteht ein deutlicher Silberspiegel. Abends tritt starker Durchfall ein.

8. VII. Am Vormittage noch einige Male Entleerung flüssiger Kothmassen. Der Harn ist etwas dunkler gefärbt, als am Tage vorher. Derselbe zeigt deutliche Eiweissreaction. Bei der Untersuchung auf Glykuronsäuren tritt schnelle und starke Reduction ein. Der Rest des Harns wird wiederum eingedampft. Im Aetherauszug ist eine reducirende Substanz nachzuweisen.

9. VII. Die Farbe des Harns ist wieder eine hellere. Er enthält noch Eiweiss und Glykuronsäuren.

5. Am 11. VI. wird 1 g Chloranil, möglichst fein gepulvert, mit 0,6 % Kochsalzlösung verrieben und etwa zur Hälfte einem Kaninchen in die rechte Vena jugularis externa injicirt. Die Injection beginnt um 10 ^{h} 40 Min. und dauert 45 Minuten. Es wird mit aller Vorsicht und sehr langsam injicirt, um einer Verstopfung der Lungencapillaren durch die kleinen Krystalle möglichst vorzubeugen. Nach Verlauf von 15 Minuten tritt Frösteln auf, welches anscheinend nur durch die Abkühlung des Thierleibes bedingt ist. Nach vollendeter Injection ist das Thier sehr matt. Es sitzt zusammengekauert und an die Wand gelehnt. Die Athmung ist erschwert. Die Ohren werden halb aufrecht gehalten und sind kalt anzufühlen. Appetit ist nicht vorhanden. Allmälig steigert sich die Athemnoth bei starker Athemfrequenz, circa 200 in der Minute. Es treten allgemeine Krämpfe auf. 12 ^{h} 50 Min. erfolgt unter allgemeinen, sehr starken Krämpfen der Tod.

Die sofort vorgenommene Section ergiebt:

Starkes Lungenödem.

Das Herz macht noch ganz langsame und schwache Contractionen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man in einem frischen Schnittpräparat der Lunge die Capillaren durch zahlreiche gelbe Krystalle verstopft. Die Krystalle

treten namentlich bei der Beobachtung mit polarisirtem Licht sehr deutlich hervor.

Das Blutspectrum enthält nur die Absorptionsstreifen des Sauerstoff-Hämoglobin.

V.

Chloranilsäure.

Die verwendete Chloranilsäure ist in dem Laboratorium aus Chloranil dargestellt worden. Von den Eigenschaften derselben ist nach dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein, 2. Aufl., Bd. III, S. 170 hervorzuheben:

„Chloranilsäure oder Dichlordioxychinon $C_6 H_2 Cl_2 O_4 + H_2 O = (OH)_2 C_6 Cl_2 O_2 + H_2 O$. Bildung. Beim Auflösen von Chloranil in verdünnter Kalilauge. Bei der Einwirkung von Kalilauge auf Trichlorchinon. — — Hellrothe, glänzende Blättchen. Verliert bei 115° das Krystallwasser. In höherer Temperatur sublimirt ein kleiner Theil unzersetzt. Löst sich in Wasser mit violettrother Farbe; auf Zusatz von Salz- oder Schwefelsäure wird die Lösung entfärbt, weil die Chloranilsäure ausfällt. — — Wird von Zinn und Salzsäure zu Hydrochloranilsäure $C_6 H_4 Cl_2 O_4$ reducirt; ebenso wirkt schweflige Säure, im zugeschmolzenen Rohre, bei 100°. PCl_5 verwandelt das Kaliumsalz in Chloranil. — — Zweibasische Säure. Die Alkalisalze lösen sich mit intensiv violetter Farbe in Wasser: die übrigen Salze sind meist braun, in Wasser unlöslich."

Ueber **Elementarwirkungen der Chloranilsäure** geben die nachstehenden Versuche Aufschluss:

1. Rohes Hühnereiweiss wird mit Chloranilsäurekrystallen geschüttelt und stehen gelassen. Nach einiger

Zeit tritt eine Fällung des Eiweisses ein. — Die Salze der Chloranilsäure fällen Eiweiss nicht.

2. Am 9. VI. wird frisches Kalbsblut mit in 0,6 % Kochsalzlösung gelöster Chloranilsäure geschüttelt. Die Flüssigkeit zeigt kein charakteristisches Spectrum. Es bildet sich nach dem Schütteln rasch ein Bodensatz. Nach mehrtägiger Einwirkung wird die Flüssigkeit vom Bodensatz abgegossen und letzterer wiederholt mit 0,6 % Kochsalzlösung gewaschen. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich der Bodensatz als aus Blutkörperchen bestehend, die in ihrer Form normalen vollständig gleich sehen, jedoch alle im Innern mehr oder weniger stark granulirt sind. Die Kochsalzlösung wird noch mehrmals erneuert und abgegossen. Eine am 16. VI. vorgenommene mikroskopische Untersuchung des Bodensatzes ergiebt dasselbe Resultat.

3. Am 12. VI. werden frische Froschtheile in 0,6 % Kochsalzlösung gethan und Chloranilsäurekrystalle hinzugesetzt. Nach achttägigem Verweilen in der Lösung, der häufiger Krystalle zugesetzt werden, da sie sich rasch entfärbt, zeigen sich die Haut und die oberflächlichen Schichten der Muskulatur schwach röthlich-violett gefärbt. Bei der mikroskopischen Untersuchung ist die Querstreifung an der Muskelsubstanz deutlich zu erkennen. Die Froschtheile sind nur sehr wenig starr und spröde geworden.

Zu den nun folgenden **Versuchen an lebenden Thieren** ist mit Ausnahme von Versuch 1 das Natriumsalz der Chloranilsäure verwendet worden, das durch Mischen von Chloranilsäure mit einer entsprechenden Menge von Natriumcarbonat, Anfeuchten der Masse und Eindampfen dargestellt wurde.

1. Chloranilsäure mit einem frischen Querschnitt des Nervus ischiadicus eines Frosches in Berührung gebracht, ruft heftige Muskelzuckungen hervor.

2. Ein kleiner Hund erhält 0,3 g chloranilsaures Natron in einer Gelatinekapsel per os. Die Gabe bleibt ohne nachweisbare Wirkung auf den Organismus.

3. Ein grosser Hund erhält am 17. VI. 9^h 1 g chloranilsaures Natron in einer Gelatinekapsel per os.

18. VI. Das Allgemeinbefinden ist anscheinend unverändert. Im Harn lässt sich kein Eiweiss, jedoch deutlich die Anwesenheit von Glykuronsäuren nachweisen.

19. VI. Im Harn lassen sich weder Eiweiss, noch Glykuronsäuren nachweisen.

4. Ein grosser Hund erhält am 9. VII. 9^h 1 g chloranilsaures Natron per os. Das Allgemeinbefinden bleibt unverändert ein gutes. Nachmittags 5^h wird ein etwas trüber, dunkelgelber Harn gelassen. Die chemische Untersuchung desselben ergiebt das Vorhandensein von Eiweiss und von Glykuronsäuren in geringen Mengen. Der Rest des Harns wird eingedampft, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert, wiederum im Wasserbade eingedampft, und mit Aether überschichtet und verrührt. Im Aetherauszuge findet sich eine Silbernitratlösung deutlich reducirende Substanz.

10. VII. Der Harn zeigt dasselbe Aussehen und enthält die gleichen Bestandtheile, wie der vom vorigen Tage.

VI.

Chloranilaminsäure.

Auch diese Substanz ist in dem Laboratorium dargestellt worden. Der Beschreibung in dem Handbuch der organischen Chemie von Beilstein a. o. a. O. S. 171 sind die nachstehenden Daten entnommen:

„Chloranilaminsäure $C_6H_3Cl_2NO_3 + 3\,H_2O =$
$C_6Cl_2O_2(NH_2)\cdot OH + 3\,H_2O$

Bildung. Beim Auflösen von Chloranil in wässerigem Ammoniak entsteht chloranilaminsaures Ammoniak. — Die freie Säure wird aus dem Ammoniaksalz. durch Salzsäure, abgeschieden. Sie krystallisirt in schwarzen Nadeln, die zerrieben ein dunkelviolettes Pulver geben. Löslich in Wasser und Alkohol mit violetter Farbe. Zerfällt beim Kochen mit Säuren oder Alkalien in NH_3 und Chloranilsäure."

Von **Elementarwirkungen der Chloranilaminsäure** ist nur festgestellt, dass die freie Säure Eiweiss fällt, nicht aber die Salze.

Am **lebenden Thiere** ist der nachstehende Versuch angestellt worden:

Am 10. VII. erhält ein grösserer Hund 0,45 g chloranilaminsaures Natron per os. Das Allgemeinbefinden bleibt anscheinend unverändert. Der am Nachmittag gelassene Harn hat die Farbe von verdünntem Rothwein. Die chemische Untersuchung des Harns ergiebt das Vorhandensein von Eiweiss in Spuren. Glykuronsäuren lassen sich nicht nachweisen. Der Rest des Harns wird eingedampft und es wird ein Aetherauszug dargestellt. Beim Erhitzen desselben mit Silbernitratlösung entsteht ein deutlicher Silberspiegel.

11. VI. Der Harn hat eine braune Farbe. Es lassen sich in demselben Eiweiss und Glykuronsäuren nachweisen.

Versuchen wir nunmehr die Ergebnisse unserer Experimente zusammenzustellen und aus ihnen über die Art der Wirkung hauptsächlich des **Chinon** und sodann der Derivate desselben einen Einblick zu gewinnen.

Die von Casimir Wurster in dem „Centralblatt für Physiologie" bekannt gegebenen Farbenreactionen, die

das Chinon in geringen Mengen mit Spuren von Tyrosin, den leicht löslichen fetten Amidosäuren, mit concentrirter Chlorammoniumlösung etc. in Wasser gelöst und gekocht giebt, fanden wir durch Wiederholung jener Versuche bestätigt, nur gelang es uns nicht, zu erkennen, dass ein Zusatz von festem Kochsalz den Eintritt der Reaction beschleunigte, oder wesentlich verbesserte. Wir fanden ausserdem, dass der beim Kochen von Chinon mit concentrirter Chlorammoniumlösung sich bildende rothviolette Farbstoff nur schwer und in ganz geringer Menge in Aether übergeht. Der Tabelle über die Ergebnisse unserer eigenen Versuche mit Chinon und concentrirten Lösungen anderer Ammoniaksalze, substituirter Ammoniake und einer Reihe aromatischer Substanzen (pag. 5) ist nichts Besonderes hinzuzufügen. Folgerungen allgemeinerer Art haben sich nicht ergeben.

Die Versuche mit käuflicher Gelatine und mit Gelatinegallerte, bei tagelanger Einwirkung des Chinon, haben gelehrt, dass das α-Glutin unter Schwarzbraunfärbung der Leimsubstanz in eine sehr widerstandsfähige Verbindung (unlöslich in kochendem Wasser und auch unlöslich unter erhöhtem Druck) umgewandelt wird, von der freilich vorläufig noch nicht viel zu sagen ist. Insbesondere ist nicht genau festgestellt, ob Chinon oder ein Chinonderivat in derselben enthalten ist, doch lässt die braune Färbung auf eine solche Verbindung schliessen. Bemerkenswerth erscheint, dass, nach dem Erfolg der Behandlung mit Wasser zu urtheilen, keineswegs das Glutin in Collagen umgewandelt worden ist. Bei dem mit Chinon versetzten β-Glutin lässt die starke Färbung des Gemisches schliessen, dass mit dem Chinon selbst die gleiche Veränderung vor sich geht, während an dem Glutin keine nachweisbare Veränderung eintritt. Der Unterschied in dem Verhalten der beiden in den meisten Eigenschaften einander noch so ähnlichen Glutin-Modificationen verdient besonders hervorgehoben zu werden. Die braune Farbe

macht es übrigens wahrscheinlich, dass man auch hier von Chinon-Glutin reden darf.

Eine ähnlich feste Verbindung, wie mit Glutin, bildet das Chinon mit Eiweiss, die schon oben als Chinon-Eiweiss bezeichnet worden ist. Dieselbe muss von Bedeutung werden bei der Behandlung von Geweben mit Chinon. Bei den Versuchen mit Eiweiss sowohl, als mit dem Glutin ist, wie nach den früher auseinandergesetzten Eigenschaften des Chinon hier wie in allen ähnlichen Fällen zu erwarten war, die Umwandlung des Chinon zu Hydrochinon wiederholt nachgewiesen und zwar durch Schütteln mit Aether, Verjagen des Aethers und Erwärmen des in Wasser gelösten Rückstandes mit einigen Tropfen Silbernitratlösung. Erwärmen ist dabei übrigens nicht nöthig, schon in Zimmertemperatur bildet sich nach einiger Zeit ein Silberspiegel, meistens sogar noch deutlicher sich absetzend und so zu erkennen, als bei der durch die Erwärmung eintretenden Bewegung der Flüssigkeit. Die Reduction des Chinon muss daran denken lassen, dass Glutin wie Eiweiss partiell oxydirt worden ist. Nachweisbar ist die Oxydation jedoch nicht. Dass bei der Bildung von Hydrochinon das Licht nicht von Einfluss war, lehrte die Prüfung einer Chinonlösung, welche längere Zeit dem Sonnenlicht ausgesetzt war. Die trübe gewordene Flüssigkeit wirkte durchaus nicht reducirend.

Die nächste Wirkung des Chinon auf Hämoglobin besteht, wie die von allen oxydirenden Agentien darin, dass das Hämoglobin, natürlich unter Reduction des Chinon zu Hydrochinon, in Methämoglobin umgewandelt wird. Hierbei bleibt aber die Wirkung nicht stehen. Es kommt die starke Verwandtschaft des Chinon zum Eiweiss zur Geltung: Das Hämoglobin wird gespalten. Das Eiweiss, mit dem Chinon sich verbindend, (vielleicht auch oxydirt s. o.), scheidet sich aus, wobei die Flüssigkeit gallertig werden kann, und in der Ausscheidung ist auch das Hämatin mit enthalten. Da sich dieses nicht ohne Weiteres,

sondern erst durch Schwefelammonium nachweisen lässt, könnte man geneigt sein, auf die Beimengung des stark gefärbten Eiweisses zurückzuführen. Hiergegen sprechen indessen die mit reinem Hämatin angestellten Versuche. Aus denselben ist erstens zu entnehmen, dass auch das Hämatin allein noch oxydirt wird. Lässt sich das Oxydationsproduct auch wieder nicht direct nachweisen, so muss man doch auf die Oxydation aus der starken Reduction des Chinon schliessen. Nicht nur wird Silbernitrat durch den ätherischen Auszug aus dem mit Chinon behandelten Hämatin reducirt, sondern es zeigt sich die Gegenwart des Hydrochinon neben dem im Ueberschuss vorhandenen Chinon auch in der dunkelgrünen Färbung, welche Natronlauge in dem ätherischen Auszug, wie in dem Chinon-Hämatin-Gemisch selbst hervorruft. Solche dunkelgrüne Farbe ist charakteristisch für die als Chinhydron ($C_{12}H_{10}O_4 = C_6H_4O_2 \cdot C_6H_4(OH)_2$) bezeichnete lockere Molekularverbindung von Hydrochinon und Chinon.

Zweitens scheint das Hämatin eine Verbindung mit Chinon einzugehen. Nur mit der Annahme eines Chinon-Hämatin lässt es sich gut vereinigen, dass das aus der ursprünglichen Flüssigkeit durch Salzsäure gefällte Hämatin auch durch langes Waschen mit kochendem Wasser bei schwach saurer oder neutraler Reaction nicht wieder in reines Hämatin zurückverwandelt wird und andrerseits nach solchem langen Waschen (im Gegensatz zu reinem Hämatin) in Alkohol vollkommen löslich ist. Die alkoholische Lösung zeigt ganz dieselben Eigenschaften, wie die durch Natronlauge hergestellte. Hierdurch wird es auch wahrscheinlich, dass Alkalien die hypothetische Verbindung von Hämatin mit Chinon nicht zerlegen, — sie entsteht ja auch in schwach alkalischer Flüssigkeit. Es kann ferner auch die Möglichkeit zugegeben werden, dass das alkalische Chinon-Hämatin keine Absorptionsstreifen besitzt, und dass nicht etwa allein die für die Spectraluntersuchung nothwendige bedeutende Verdünnung die Schuld an dem

Fehlen der Absorptionsstreifen trägt. Erst Schwefelammonium stellt das Hämatin wieder her, zu gleicher Zeit den Chinonantheil reducirend, wie das Hämatin selbst. Auf den Sauerstoffgehalt oder die Art der Bindung des Sauerstoffs im Chinon-Hämatin lässt sich hieraus ebensowenig ein Rückschluss machen, wie bei dem Methämoglobin, das in gleicher Weise wie das Sauerstoffhämoglobin durch Schwefelammonium in Hämoglobin verwandelt wird.

Bei den Versuchen mit geformten und zwar lebenden Körperbestandtheilen fällt vor allem ein rasches Aufhören der Lebenserscheinungen, sowie eine ziemlich schnelle und intensive Braunfärbung sämmtlicher Gewebe in die Augen. Die Gewebe, namentlich die Haut und die Muskulatur, werden spröde und brüchig, ganze Extremitäten starr und steif, eine Erscheinung, welche wohl auf der charakteristischen Verbindung des Chinon mit den Eiweisskörpern und dem Bindegewebe beruht. Die Formen der Gewebselemente werden durch das Chinon sehr wenig verändert; manche Gebilde treten in Folge der Färbung sogar deutlicher hervor, nur ist die Sprödigkeit und die dadurch bedingte Brüchigkeit der Gewebstheile für die Herstellung von Präparaten nicht besonders günstig. Die Widerstandsfähigkeit gegen verschiedene Reagentien, insbesondere Essigsäure, steht in Uebereinstimmung mit den an den Körperbestandtheilen gemachten Beobachtungen. Es wird eingehender Untersuchungen bedürfen, um festzustellen, ob und inwieweit die mit Chinon behandelten Gewebe, natürlich von überschüssigem Chinon befreit, noch der Färbung zugänglich sind, und ob die Färbung dann von Vortheil ist. Auf der Fällung von Eiweiss durch Chinon beruht insbesondere noch die im Ganzen vortreffliche Erhaltung der Blutkörperchen, in denen freilich, wie oben ausführlich auseinandergesetzt worden ist, durch die Zersetzung des Hämoglobin in Folge der Bindung seines Eiweissantheils an Chinon sehr eingreifende stoffliche Veränderungen vorgegangen sind.

Auch die als Maschenwerk geschilderten Zeichnungen im Innern von Capillaren lassen sich unschwer als Einwirkungen des Chinon auf Eiweiss und zwar den Faserstoff, als Fixirungen der Fibrinfäden im Plasmagerinnsel, erklären. In Gerinnseln von Froschblut auf dem Objectträger gelingt es in sehr ähnlicher Weise, die Fibrinfasern durch Chinon zu fixiren.

Wenden wir uns zu den Versuchen an lebenden Thieren, so fällt in dem Vergiftungsbild fast immer zuerst die starke Reizung der Nerven auf, welche sich in Schmerzäusserungen zu erkennen giebt. Je nach der Art der Application des Chinon kommen auch die Folgen der Reizung motorischer Nerven als Muskelzuckungen zu Gesicht. Zur Demonstration von solchen eignet sich der mit der Muskulatur in Zusammenhang gelassene Nervus ischiadicus des Frosches. Dass die Nervenreizung durch die oben ausführlich erörterten Beziehungen des Chinon zum Eiweiss zu Stande kommt, liegt auf der Hand.

Bei den Kaltblütern äussert sich die Reizung der sensibeln Nerven in der Körperhaltung. Die Thiere krümmen sich schon während der Injection in der sie haltenden Hand zusammen, springen, freigelassen, krampfhaft umher, um alsbald die oben geschilderte, charakteristische Stellung wieder einzunehmen. Im Uebrigen ist der Verlauf meistens derart, dass die Frösche, je nach ihrer Grösse und der Höhe der erhaltenen Dosis, innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen zu Grunde gehen. Die am meisten in die Augen fallenden Erscheinungen sind stockende, undeutliche Athmung, Krämpfe — vereinzelte Zuckungen und andauernde Allgemeinkrämpfe — und allgemeines Körperödem. Letzteres fehlt nur dann, wenn die tödtende Wirkung des Chinon zu schnell eintritt. Da die am Blute der gestorbenen Versuchsthiere beobachteten Veränderungen als Todesursache nicht gelten können und Veränderungen an den inneren Organen der Thiere nicht erkannt worden sind, so dürfte die tödtende Wirkung des Chinon die für

die Erhaltung des Lebens wichtigen Nervencentren betroffen haben, eine Annahme, die durch die starke Reizung der peripherischen Nerven nahegelegt wird und welcher auch das allgemeine Vergiftungsbild entspricht. Ob die Oedeme durch die Veränderung des Blutes oder der Gefässwände, oder durch sonstige Umstände veranlasst sind, muss dahingestellt bleiben.

Bei den Warmblütern tritt die starke locale Schmerzwirkung natürlich noch viel mehr hervor.

Das schnelle Vorübergehen der Schmerzempfindung lässt vermuthen, dass das Chinon an der Injectionsstelle rasch mit den Körperbestandtheilen Verbindungen eingehe, die seine Schmerz erzeugende Wirkung aufheben.

Allgemeine Vergiftung lässt sich durch subcutane Injectionen nicht erzeugen, sondern nur durch intravenöse Injectionen, zu welchen selbstverständlich nur Chinon-Kochsalzlösungen verwendet werden durften. Auch hier bleibt die Injection von kleineren Mengen, so u. A. von 5 ccm bei einem Kaninchen ohne erkennbare Wirkung. Die doppelte Menge der Lösung bewirkt dagegen schon während der Injection vorübergehend Zuckungen, Schreien, Speicheln und Zähneknirschen. Nach einigen Stunden tritt allmälig sich steigernde Athemnoth und stark beschleunigter Puls, Appetitlosigkeit ein und nach längerer oder kürzerer Zeit, je nach der Grösse der Dosis, unter Zuckungen und allgemeinen Krämpfen der Tod.

Bei Hunden ruft eine grössere Menge von Chinon intravenös injicirt starken Schüttelfrost hervor, der sich wiederholen kann, mit bedeutend gesteigerter Pulsfrequenz, ferner Erbrechen, starken Durst, allmälig ansteigende Athemnoth und Mattigkeit. Nach wenigen Stunden schon tritt der Tod ein.

Bei den Sectionen zeigt sich — bei Kaninchen wie bei Hunden — mehr oder weniger hochgradiges Lungenödem, (bei dem Hunde finden sich ausserdem oberflächliche Blutungen unter der Lungenpleura). Der Befund am

Darme des Hundes (Vers. 9) lässt es zweifelhaft erscheinen, ob es sich um frische, oder durch unbekannte Ursachen schon vor unserem Eingriff bedingte Veränderungen handelt. Sonst finden sich keine auffallende Veränderungen der inneren Organe. Bei der spectroskopischen Untersuchung des Blutes lassen sich nur die Streifen des Sauerstoff-Hämoglobin erkennen.

Somit erscheint auch bei diesen Versuchen die Wirkung des Chinon als eine die nervösen Centralorgane vorzüglich betreffende. Das bei dem Hunde eingetretene wiederholte Erbrechen kann sowohl durch Reizung des Brechcentrums, als auch durch Ausscheidung von Chinon in den Magen entstanden gedacht werden. Letztere Annahme liegt sehr nahe, wenn man die Brechwirkung des Chinon bei Einführung per os berücksichtigt. In beiden Fällen waren die erbrochenen Massen mit grünlichem Schleim vermischt.

Das Ergebniss des Versuches 11 (Seite 23) führt gleichfalls zu dem Schlusse, das die toxische Wirkung des Chinon vorzüglich auf die nervösen Centralorgane sich erstreckt. In zweiter Linie scheint aber bei grösserer Zufuhr von Chinon und längerer Dauer der intravenösen Injection eine directe Reizung der peripherischen Nerven stattzufinden.

Der Injectionsversuch mit fein gepulvertem, in 0,6 % Kochsalzlösung suspendirtem Chinon muss als mislungen angesehen werden, da hier die Wirkung des Chinon nur eine mechanische gewesen ist, indem die im Vergleich zu dem Lumen der Lungencapillaren zu grossen Partikelchen zahlreiche Haargefässe verstopften und so Erstickung herbeiführten.

Sehr energisch tritt die Wirkung des Chinon zu Tage, sobald es per os dem Thierorganismus einverleibt wird. 0,5 g bedingt schon wiederholtes Erbrechen, die doppelte Menge bewirkt eine schwere Schädigung des Organismus. Das Erbrechen kann dann Tage lang dauern, das Erbrochene ist mit geronnenem Blute vermischt, anhaltende

Appetitlosigkeit, verbunden mit grosser Mattigkeit ist die Folge. Wie stark afficirt der tractus intestinalis ist, geht daraus hervor, dass, wenn nach einer Reihe von Tagen überhaupt wieder Speisen aufgenommen werden, dieselben mehrere Tage lang fast unverdaut wieder abgehen und erst nach mehr als 14 Tagen nach dem Eingriff die schädigende Wirkung desselben aufhört. Auch die Nieren leiden, sei es direct, sei es indirect. Im Urin, der bereits am zweiten Tage dunkelbraun-grünlich gefärbt ist, tritt Eiweiss, wenn auch in geringer Menge auf. Die Anwesenheit von Glykuronsäuren und zwar, wie aus der Untersuchung des Aetherauszuges hervorgeht, von Hydrochinon-Glykuronsäuren, zeigt, dass, wie von vorneherein zu vermuthen war, auch intra corpus das Chinon zu Hydrochinon reducirt wird.

So steht denn das Ergebnis sämmtlicher von uns am lebenden Thiere ausgeführten Versuche mit den oben erwähnten Angaben von Wöhler und Frerichs in starkem Gegensatze, das Chinon ist als eine den Thierkörper im hohen Grade schädigende Substanz zu bezeichnen.

Dem Chinon in seinem Verhalten sehr ähnlich ist offenbar das **Toluchinon.** Es genügten wenige Versuche extra und intra corpus, um dieses festzustellen. Dieselben noch einmal zu erörtern erscheint überflüssig.

Von den Derivaten des Chinon gleichen sich in ihren Wirkungen das **Trichlorchinon** und das **Tetrachlorchinon,** wie sie sich ja auch chemisch sehr nahe stehen. Sie werden beide durch verdünnte Lösungen von Natroncarbonat schon bei Zimmertemperatur in Chloranilsäure umgewandelt. Frisches Blut wird durch Zusatz von in 0,6 % Kochsalzlösung suspendirten Krystallen braun gefärbt und Sauerstoff-Hämoglobin wird in Methämoglobin umgewandelt. Das Chloranil wirkt jedoch viel langsamer, als das Trichlorchinon und besitzt nicht fäulnisswidrige Eigenschaften. Innerlich in Gelatinekapseln verabreicht, erzeugen kleine Gaben (0,5 g bei Hunden) keine erkennbare Wirkung.

Grössere Gaben (1,5 g Trichlorchinon, 1,5—2 g Chloranil) bewirken bei Hunden schon nach wenigen Stunden starken Durchfall. Der nach 24 Stunden gelassene Urin ist dunkel gefärbt und enthält Eiweiss in geringen Mengen und Glykuronsäuren. Bei Chloranil hat die nähere Untersuchung des Harnes gelehrt, dass ein stark reducirender Körper aus dem durch Salzsäure zersetzten Harn vermittelst Aether gewonnen werden kann. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass man es hier mit Tetrachlorhydrochinon, gebunden an Glykuronsäuren und an Schwefelsäure als Aetherschwefelsäure zu thun hat, dass also eine Reduction des Chloranil analog derjenigen des Chinon stattgefunden hat. Die im Vergleich zu der Chinonwirkung weit mildere des Trichlorchinon und Chloranil hängt wohl zum grossen Theil mit der Unlöslichkeit dieser Stoffe in Wasser zusammen; starker Reiz auf die Schleimhaut des Magen-Darmkanals ist aber noch vorhanden. Der Versuch mit der Injection von in 0,6 % Kochsalzlösung suspendirtem, gepulvertem Chloranil muss aus demselben Grunde, wie der analoge mit Chinon, als verfehlt angesehen werden.

Die Wirkungen der **Chloranilsäure** erklären sich zum guten Theil aus deren Fähigkeit, Eiweiss zu fällen, und zwar wahrscheinlich zunächst ohne dasselbe weiter zu verändern, d. h. zu oxydiren. Da diese Fähigkeit den Salzen aber nicht mehr zukommt, so ist die Einführung von solchen unbedenklich. Ob indess nicht grössere Dosen doch schädlich wirken, weil die zeitweise in Freiheit gesetzte Säure nun doch in grösseren Mengen auftreten würde, muss dahin gestellt bleiben. Für solche Schädlichkeit spricht aber jetzt schon das Auftreten von Eiweiss im Harn. Dass die Chloranilsäure im Körper zu einem Theile Reduction erleidet, geht aus dem Gehalt des Harns an Glykuronsäuren und der starken reducirenden Wirkung des Aetherextractes aus dem mit Salzsäure behandelten Harn hervor. Es ist anzunehmen, dass sich im Thierorganismus Hydrochloranilsäure gebildet hat. Die somit

zugleich nachgewiesene oxydirende Wirkung der Chloranilsäure ist vielleicht noch mehr an der Störung der Nierenthätigkeit Schuld, als die eiweissfällende Eigenschaft. Uebrigens ist es unzweifelhaft, dass die oxydirende Wirkung, weil langsamer eintretend, gegen die eiweissfällende mehr zurücksteht, während bei Chinon das Umgekehrte der Fall ist, erst oxydirt und dann gefällt wird.

Endlich die **Chloranilaminsäure** angehend, so liegt der Gedanke nahe, dass ein Theil derselben im Thierkörper in Chloranilsäure verwandelt und weiter zu Hydrochloranilsäure reducirt werde.

Am Schlusse sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. O. Nasse, für die vielfache Anregung und die freundliche Unterstützung bei der Ausführung dieser, auf seine Veranlassung unternommenen, Untersuchungen meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen. Ich versäume auch nicht hervorzuheben, dass Herr Prof. Nasse mir eine Anzahl von ihm selbst bereits gemachter Beobachtungen gütigst zur Verfügung gestellt hat. Auch dem früheren Assistenten am hiesigen Institute für Pharmakologie und Physiologische Chemie, Herrn Dr. Stahl, möchte ich für die mannigfache Beihülfe mit Rath und That an dieser Stelle danken.